

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ Patentschrift
①⑪ DE 3328262 C2

⑤① Int. Cl. 4:
A61K 35/78

②① Aktenzeichen: P 33 28 262.5-41
②② Anmeldetag: 4. 8. 83
④③ Offenlegungstag: 1. 3. 84
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 5. 5. 88

DE 3328262 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

③③ Unionspriorität: ③② ③③ ③①
25.08.82 JP P57-146143

⑦③ Patentinhaber:
Tsumura Juntendo Inc., Tokio/Tokyo, JP

⑦④ Vertreter:
Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Weisert, A.,
Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦② Erfinder:

Okuda, Hiromichi, Matsuyama, Ehime, JP; Masuno,
Hiroshi, Ehime, JP; Aburada, Masaki; Takeda,
Shigefumi, Kawasaki, Kanagawa, JP; Itoh, Eiko,
Nagareyama, Chiba, JP; Matsushita, Moe, Machida,
Tokio/Tokyo, JP; Hosoya, Eikichi, Tokio/Tokyo, JP

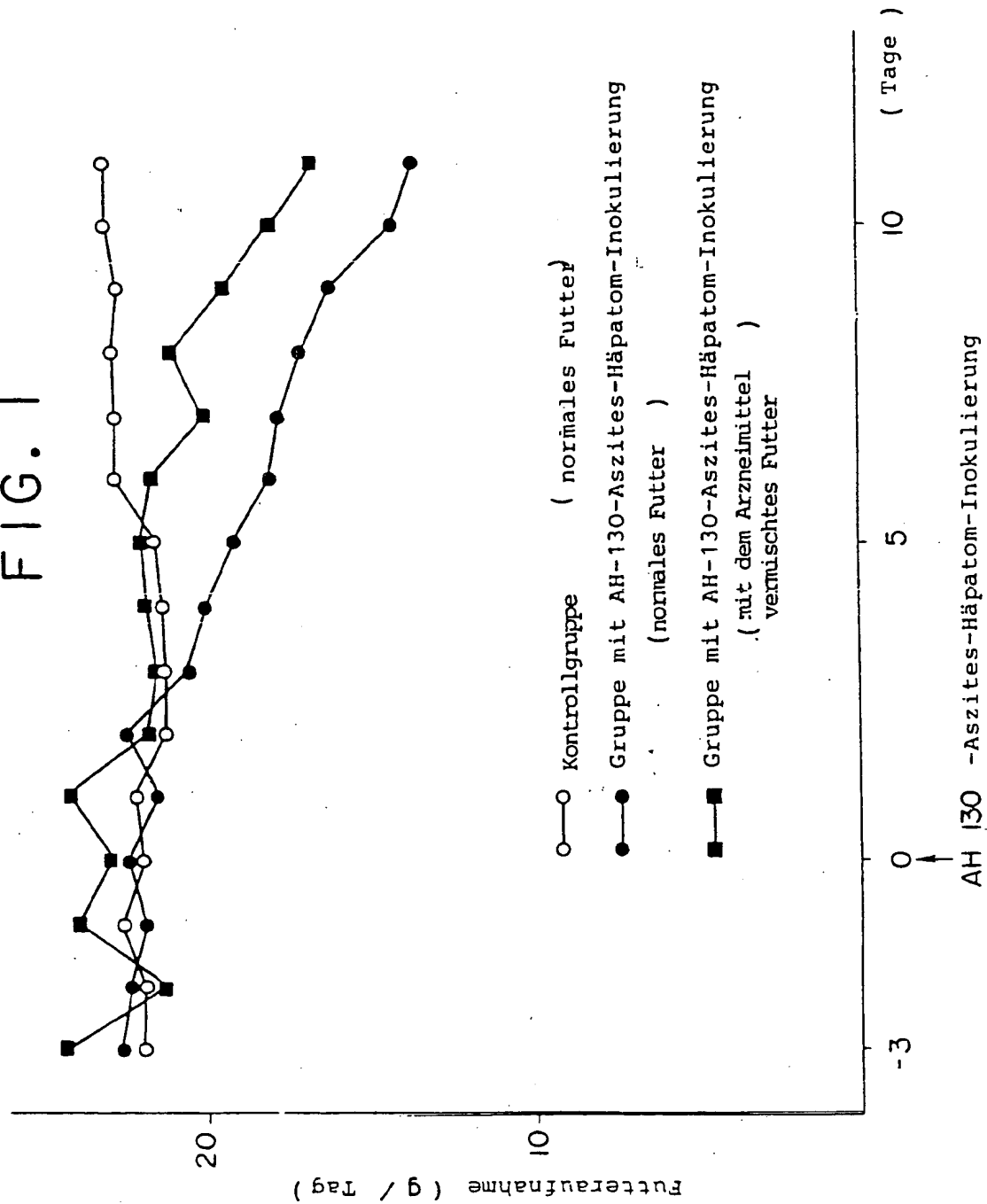
⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

HAGERS Handbuch der Pharmazeutischen Praxis,
Springer Verlag Heidelberg, Bd.III 1972, S. 88-92,
300-305, 307+308, Bd.IV 1973, S. 58+59, 170+171,
1160-71, Bd.VIa 1977, S. 383+384, 390-394, 839+840;

⑤④ Arzneimittelzubereitung zur Besserung von Krebssymptomen

DE 3328262 C2

—
•
G
—
L



Patentanspruch

Arzneimittelzubereitung zur Besserung von Krebs symptomen, welches den Lipidstoffwechsel und die Anorexie von Tumorpacienten verbessert, indem die den Lipidabbau fördernde Wirkung von Toxohormon L mit einer lipidabbauenden Aktivität gehemmt wird, dadurch gekennzeichnet, daß es als wirksame Komponente einen wäßrigen oder wäßrig-alkoholischen Extrakt der folgenden rohen Drogen Astragali radix, Cinnamomi cortex, Rehmanniae radix, Paeoniae radix, Cnidii rhizoma, Atractylodis lanceae rhizoma, Angelicae radix, Ginseng radix, Hoelen und Glycyrrhizae radix enthält.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Arzneimittelzubereitung zur Besserung von Krebs symptomen und insbesondere eine solche Zubereitung, die den Lipidstoffwechsel und die Anorexie von Tumorpacienten bessert. Dies geschieht dadurch, daß die lipidabbauende Aktivität von Toxohormon L gehemmt wird. Die erfindungsgemäße Zubereitung enthält als wirksame Komponente einen wäßrigen oder wäßrig-alkoholischen Extrakt der folgenden rohen Drogen Astragali radix, Cinnamomi cortex, Rehmanniae radix, Peoniae radix, Cnidii rhizoma, Atractylodis lanceae rhizoma, Angelicae radix, Ginseng radix, Hoelen und Glycyrrhizae radix enthält.

Toxohormon L ist ein saures Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 70 000, das aus von Humanasziesthepatom befallenem Adiposgewebe abgetrennt worden ist. Diese Substanz stellt einen Faktor für die Förderung des Lipidabbaus dar. Toxohormon L bewirkt bei der Injektion in die Gehirnkammer der Ratte eine Anorexie. Man nimmt an, daß diese Substanz ein primärer Faktor für die Adiposeabnahme im Körper bei einer Krebscachexie ist (Cancer Res., 41, 284 bis 288 (1981)).

Es wurde nun gefunden, daß ein wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Extrakt der oben genannten rohen Drogen die Förderung des Adiposeabbaus und der durch Toxohormon L bewirkten Anorexie hemmt. Die Einzelbestandteile der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung sind, ausgenommen Rehmanniae radix, als Arzneimittel und Drogen beispielsweise aus Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag Heidelberg, Band III (1972); Band IV (1973) und Band VIa (1977) bekannt. Weiterhin stellt Cnidii rhizoma ein bekanntes chinesisches Heilmittel dar.

Der in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltene wäßrige oder wäßrig-alkoholische Extrakt kann in der Weise hergestellt werden, daß ein Gemisch der obengenannten rohen Drogen mit Wasser oder wäßrigem Alkohol extrahiert wird, der erhaltene Extrakt filtriert und durch herkömmliche Trocknungsmaßnahmen, wie Sprühtrocknen, Gefriertrocknen oder Konzentrierungstrocknen, getrocknet wird.

Der Extrakt kann in der Weise erhalten werden, daß man ein Gemisch der oben genannten rohen Drogen extrahiert oder die nach dem Extrahieren der einzelnen rohen Drogen erhaltenen Extrakte miteinander vermischt. Die Extraktion kann bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen erfolgen, wobei ein Erhitzen auf 80 bis 100°C bevorzugt wird. Der Extrakt kann als solcher verwendet werden oder zu einem Pulver, Granulat, Tabletten oder Kapseln unter Zumischung von herkömmlichen Trägern oder Additiven formuliert werden. Der Extrakt kann gegebenenfalls durch herkömmliche Maßnahmen, wie Dialyse und Chromatographie, gereinigt werden. Nachstehend werden Beispiele für die Herstellung des rohen Drogenextrakts angegeben.

Referenzbeispiel 1

Wasser (285 ml) wurde zu einem Gemisch von Astragali radix, Cinnamomi cortex, Rehmanniae radix, Paeoniae radix, Cnidii rhizoma, Atractylodis lanceae rhizoma, Angelicae radix, Ginseng radix und Hoelen, jeweils 3 g, und 1,5 g Glycyrrhizae radix gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde zur Extraktion auf 100°C erhitzt. Der Extrakt wurde filtriert und sprühtgetrocknet, wodurch ein trockener Pulverextrakt (2,3 g) erhalten wurde.

Referenzbeispiel 2

Wasser (150 ml) wurde zu Angelicae radix (15 g) gegeben, und es wurde 1 Stunde lang zur Extraktion auf 100°C erhitzt. Der Extrakt wurde filtriert und eingetrocknet, wodurch ein getrockneter Extrakt (1,4 g) erhalten wurde.

Referenzbeispiel 3

Im Referenzbeispiel 2 wurde Angelicae radix durch Astragali radix (15 g) ersetzt, wodurch ein trockener pulverförmiger Extrakt (1,8 g) erhalten wurde.

Referenzbeispiel 4

Im Referenzbeispiel 2 wurde Angelicae radix durch Ginseng radix (15 g) ersetzt, wodurch ein trockener pulverförmiger Extrakt (1,7 g) erhalten wurde.

Referenzbeispiel 5

Im Referenzbeispiel 2 wurde Angelicae radix durch Hoelen (15 g) ersetzt, wodurch ein trockener pulverförmiger Extrakt (0,6 g) erhalten wurde.

Referenzbeispiel 6

Im Referenzbeispiel 2 wurde Angelicae radix durch Cnidii rhizoma (15 g) ersetzt, wodurch ein trockener pulverförmiger Extrakt (1,4 g) erhalten wurde.

Referenzbeispiel 7

Im Referenzbeispiel 2 wurde Angelicae radix durch Cinnamomi cortex (15 g) ersetzt, wodurch ein trockener pulverförmiger Extrakt (1,8 g) erhalten wurde.

Nachstehend werden Versuchsergebnisse angegeben, die die Hemmwirkung der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung auf die fördernde Aktivität der Adipose- bzw. Fettzersetzung durch Toxohormon L zeigen.

Scheibenförmiges Fettgewebe (100 mg) der Epididymides der männlichen Wistar-Ratte mit einem Körpergewicht von 150 bis 180 g wurde in Krebs-Ringer-Carbonatpuffer (pH 7,4) suspendiert.

Von Hepatitis-Patienten (Toxohormon L) gesammelte Aszites (0,1 ml), Dialysat (0,1 ml) der überstehenden Lösung, die durch Zentrifugieren der in den Referenzbeispielen 1 bis 7 erhaltenen Arzneimittelzubereitungen erhalten worden war, gelöst in Wasser (20 mg · ml), 5% Rinderserumalbumin (0,5 ml) und 0,1 mM CaCl₂ wurden zugesetzt, um das Endvolumen auf 1,0 ml einzustellen. Es wurde 2 Stunden lang bei 37°C inkubiert. Sodann wurde die freigesetzte Fettsäure nach der Dole-Methode gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt.

Die Tabelle I zeigt den Effekt des Arzneimittlextrakts der Referenzbeispiele 1 bis 7 auf die Wirkung von Toxohormon L auf die Fettzersetzung im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Zugabe des Arzneimittels. Wie aus Tabelle I ersichtlich wird, hemmt der erfindungsgemäße Drogenextrakt die fördernde Wirkung des Toxohormons L auf die Fettzersetzung.

Tabelle I

	Dosis (ml)	freie Fettsäure (μEq/ml R.M.)	Hemmver- hältnis
Kontrolle		4,5	
Verabreichte Gruppe des Referenzbeispiels 1	0,1	0,0	100,0
Verabreichte Gruppe des Referenzbeispiels 2	0,1	2,7	40,0
Verabreichte Gruppe des Referenzbeispiels 3	0,1	3,3	26,7
Verabreichte Gruppe des Referenzbeispiels 4	0,1	2,9	35,6
Verabreichte Gruppe des Referenzbeispiels 5	0,1	1,5	66,7
Verabreichte Gruppe des Referenzbeispiels 6	0,1	0,0	100,0
Verabreichte Gruppe des Referenzbeispiels 7	0,1	3,6	20,0

Nachstehend werden Versuchsergebnisse über die Wirkung der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung zur Minderung der durch Krebs bewirkten Anorexie gezeigt.

AH-130-Aszites-Hepatom wurde in männliche Donryu-Ratten mit einem Alter von 4 Wochen inokuliert. Die Ratten erhielten freien Zugang zu normalem Futter (gepulvertem Clea-Futter) oder Futter, das mit dem Arzneimittel des Referenzbeispiels 1 vermischt war (pulverförmiges Clea-Futter, das mit 100 mg/kg der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung vermischt war) (als "mit dem Arzneimittel vermisches Futter" bezeichnet).

Es wurden die Futteraufnahmen der Gruppen mit dem Normalfutter und dem mit dem Arzneimittel vermischten Futter gemessen.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Fig. 1 gezeigt. Fig. 1 zeigt den Effekt des normalen Futters und des mit dem Arzneimittel vermischten Futters auf die Anorexie von Ratten, die mit AZ-130-Aszites-Hepatom inokuliert waren. Aus Fig. 1 wird ersichtlich, daß die erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung die durch Aszites-Hepatom bewirkte Anorexie verhindert.

Es wurde die akute Toxizität der Arzneimittelzubereitungen gemäß den Referenzbeispielen 1 bis 7 bei oraler Zuführung an männliche ddY-Mäuse und männliche Wistar-Ratten untersucht. Bei der oralen Verabreichung von 15 g/kg wurden keine Todesfälle festgestellt. Dies beweist die niedrige Toxizität und die hohe Sicherheit des erfindungsgemäßen Arzneimittels.

In Anbetracht der Versuchswerte und der Ergebnisse der akuten Toxizität des erfindungsgemäßen Arzneimittels beträgt die Menge der effektiven Dosis für die Arzneimittelzubereitung 2 bis 10 g in einer Dosis, dreimal täglich für den Erwachsenen, obgleich naturgemäß die Dosis von Alter, Körpergewicht und Ausmaß der Krankheit des Patienten abhängt.

Klinische Tests

Krebspatienten wurden nach einer chirurgischen Operation in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Gruppe A die erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung zusammen mit einer Antitumormitteltherapie erhielt, während die Gruppe B ohne Verabreichung der Arzneimittelzubereitung nur chemotherapeutisch mit dem Antitumormittel behandelt wurde.

Die Erkrankungen waren Ösophaguskrebs, Magenkrebs, Colonkrebs und andere Krebsarten.

Die Arzneimittelzubereitung wurde oral, 7,5 g dreimal täglich vor den Mahlzeiten, über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend nach einer oder zwei Wochen nach der Operation, verabreicht.

Die Fig. 2 zeigt die Veränderungen des Gesamtcholesterins im Blut, wobei bei der Gruppe A eine Erhöhung des Cholesterins festgestellt wurde.

Die Fig. 3 zeigt die Veränderungen des Blutdrucks. Bei der Gruppe A wurde eine Erhöhung des Blutdrucks beobachtet.

Die Fig. 4 zeigt die Zunahme des Körpergewichts. Bei der Gruppe B wurde 4 Wochen nach der Operation eine geringfügige Erhöhung festgestellt. Jedoch wurde nach 20 Wochen keine Erholung bzw. Rückstellung auf den ursprünglichen Wert festgestellt. Bei der Gruppe A erhöhte sich das Körpergewicht 12 Wochen nach der Verabreichung des Arzneimittels auf ungefähr den gleichen Wert wie vor der Operation.

Beispiel 1

Die im Referenzbeispiel 1 erhaltene Arzneimittelzubereitung (200 g) wurde mit Lactose (89 g) und Magnesiumstearat (1 g) vermischt. Das Gemisch wurde in einer einzigen Tablettierungsmaschine zu Tabletten mit einem Durchmesser von 20 mm und einem Gewicht von etwa 23 g verpreßt. Die Tabletten wurden durch einen Oszillator zerkleinert, präpariert und zu einem Granulat mit Teilchen von 20 bis 50 mesh gesiebt. Das Granulat wurde dreimal täglich mit 3 bis 15 g (entsprechend 2,07 bis 10,34 g der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung) verabreicht.

Beispiel 2

Die Arzneimittelzubereitung (200 g), die im Referenzbeispiel 1 erhalten worden war, wurde mit feinkristalliner Cellulose (20 g) und Magnesiumstearat (5 g) vermischt. Das Gemisch wurde in einer einzigen Tablettierungsmaschine zu Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und einem Gewicht von 225 mg verpreßt. Eine Tablette enthält 200 mg der Arzneimittelzubereitung.

Das Arzneimittel wird mit 10 bis 50 Tabletten auf einmal dreimal täglich verabfolgt.

Beispiel 3

Die im Referenzbeispiel 1 erhaltene Arzneimittelzubereitung (500 mg) wurde in einer Hartkapsel eingekapselt. Das Arzneimittel wird mit 4 bis 20 Kapseln auf einmal dreimal täglich verabfolgt.

Hierzu 4 Blatt Zeichnungen

FIG. 2

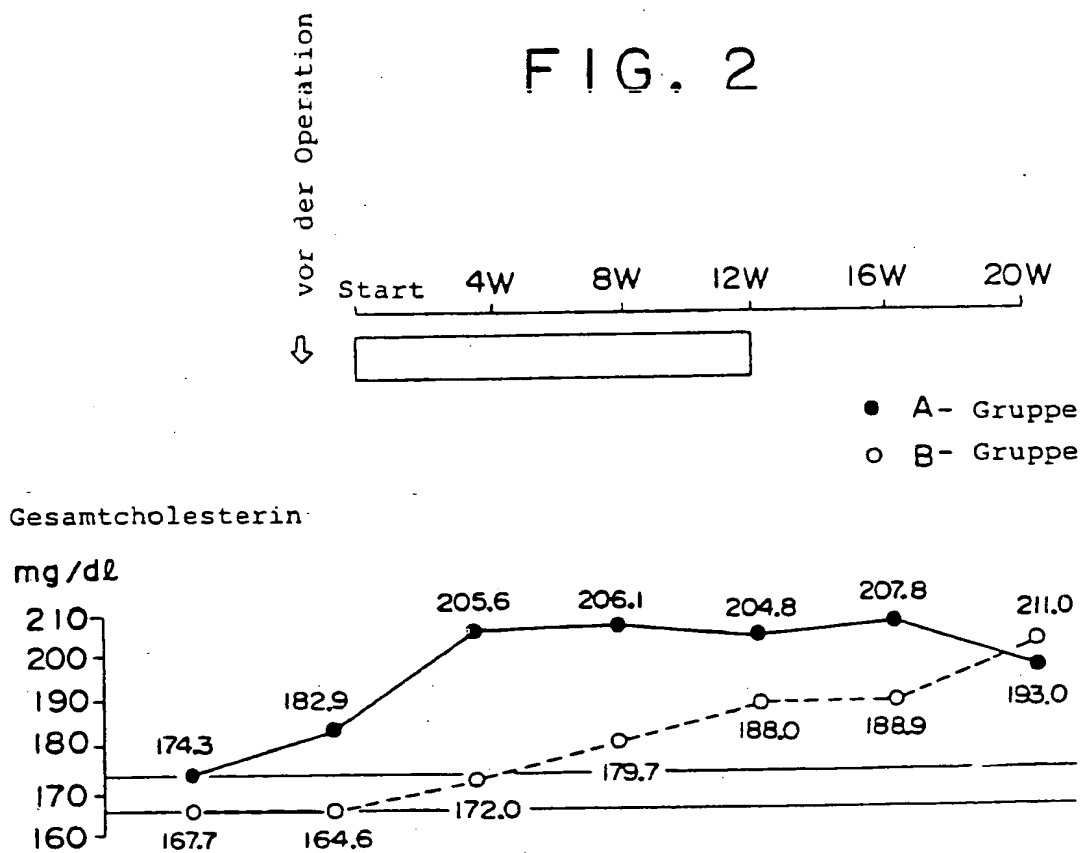


FIG. 3A

Blutdruck
 max.

mmHg

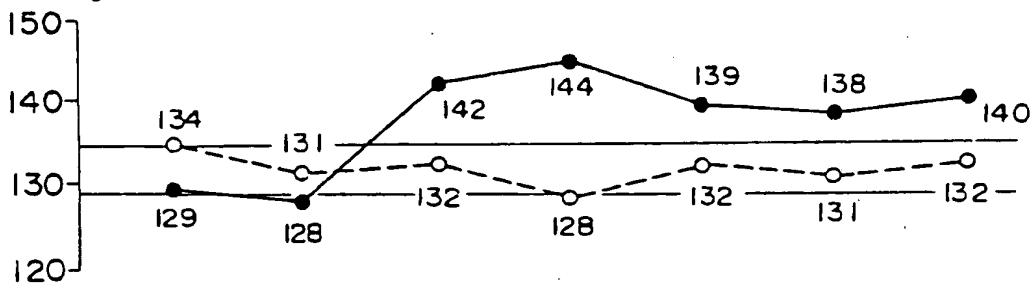


FIG. 3B

min.
 mmHg

